



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **01100165 A**(43) Date of publication of application: **18.04.89**

(51) Int. Cl.

**C07D401/04****A61K 31/435****A61K 31/47****C07D215/56****C07D409/14****C07D471/04**(21) Application number: **62258859**(71) Applicant: **SHIONOGI & CO LTD**(22) Date of filing: **13.10.87**(72) Inventor: **NISHITANI YASUHIRO  
YAMAMOTO SADA0****(54) OXIME OR HYDROXYLAMINE DERIVATIVE  
BASED ANTIMICROBIAL AGENT****(57) Abstract:**

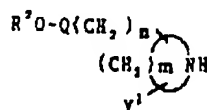
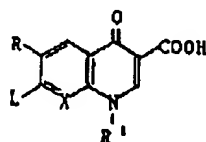
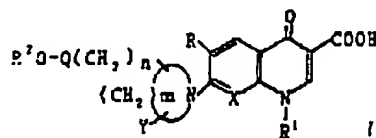
NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I [R is halogen; R<sup>1</sup> is alkyl, cycloalkyl, phenyl or thienyl; R<sup>2</sup> is H or alkyl; Q is N or NH; X is CH, N, CF or CCl; Y is H, amino, etc., m is 3W7; n is 0, 1 or 2, provided that n is 0 when Q is N].

EXAMPLE: 1-Cyclopropyl-6, 8-difluoro-1, 4-dihydro-7- (3-hydroxyamino-1-pyrrolidinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid.

USE: An antimicrobial agent.

PREPARATION: A compound expressed by formula II (L is leaving group) is reacted with a compound expressed by formula III (Y<sup>1</sup> is H, protected amino or substituent group) to afford the aimed compound expressed by formula I.

COPYRIGHT: (C)1989,JPO&Japio



## ⑫ 公開特許公報(A)

平1-100165

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)4月18日

C 07 D 401/04

2 0 7

6761-4C

A 61 K 31/435

A D Z

31/47

A D Z

C 07 D 215/56

8413-4C

409/14

2 0 7

6529-4C

471/04

1 1 4

A-8829-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全14頁)

⑮ 発明の名称 オキシムまたはヒドロキシアミン誘導体系抗菌剤

⑯ 特 願 昭62-258859

⑰ 出 願 昭62(1987)10月13日

⑱ 発 明 者 西 谷 康 宏 大阪府和泉市青葉台49-16

⑲ 発 明 者 山 本 貞 雄 兵庫県川西市萩原台西1-344

⑳ 出 願 人 塩野義製薬株式会社 大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

㉑ 代 理 人 弁理士 潮田 雄一

## 明 細 書

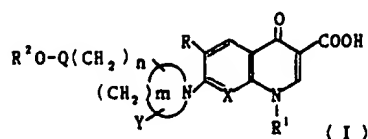
## 1. 発明の名称

オキシムまたはヒドロキシアミン誘導体系

抗菌剤

## 2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中、Rはハロゲン、R'はアルキル、シクロアルキル、置換されてもよいフェニルまたはチエニル、R'は水素またはアルキル、Qは-N=または-NH-、XはCH、N、CFまたはCCl、Yは水素、保護されてもよいアミノまたは置換基、mは3～7の整数、nは0、1または2をそれぞれ表わす。ただし、Qが-N=のとき、nは0である。)

で示される化合物またはその塩。

(2) 特許請求の範囲第1項記載の化合物を含む

抗菌剤。

## 3. 発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明は抗菌剤として有用なオキシムまたはヒドロキシアミン誘導体系抗菌剤に関する。

## 先行技術

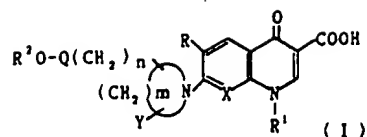
オキシムまたはヒドロキシアミン誘導体系抗菌剤に類似のキノロンカルボン酸系抗菌剤としては、特開昭49-14240、57-46986、60-228479、60-64979、61-225181などの公報記載の化合物が知られている。

これら従来品はこれを人体に投与したとき痙攣等の副作用を惹起するなどの課題をかかえているものがある。従って、本発明の目標は抗菌活性が強く、しかも痙攣その他の中枢性の副作用が軽減した抗菌剤を提供することにある。

## 発明の開示

本発明は

一般式



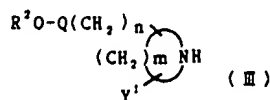
(式中、Rはハロゲン、R'はアルキル、シクロアルキル、置換されてもよいフェニルまたはテニル、R'は水素またはアルキル、Qは-N-または-NH-、XはCH、N、CFまたはCCl、Yは水素、保護されてもよいアミノまたは置換基、mは3~7の整数、nは0、1または2をそれぞれ表わす。ただし、Qが-N-のとき、nは0である。)

で示される化合物またはその塩に関する。

上記一般式の定義に使用される用語について以下に説明する。

(式中、Lは脱離基、R、R'、Xは前記と同意義を有する。)

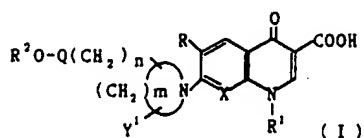
で示される化合物に一般式



(式中、Q、R<sup>2</sup>、m、nは前記と同意義を有しY'は水素、保護されたアミノ基または置換基を表わす。)

で示される化合物を反応させて

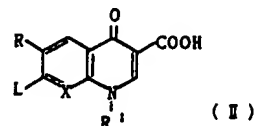
一般式



(式中、Q、R、R'、X、Y'、mは前記と同意義を有する。)

ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アルキルとしては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチルなどのC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキル、シクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、置換基としては、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルコキシなどが例示される。アルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどのC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシが例示される。保護基としては、カルボベンゾキシなどの通常アミノ保護基が挙げられる。遊離基としては、ハロゲン、トシルオキシなどが採用される。

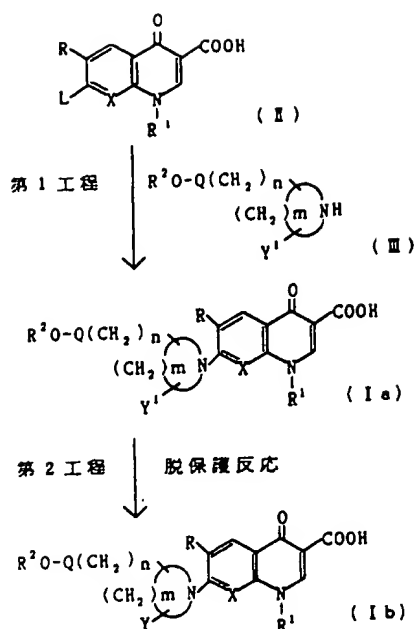
本発明の化合物 (I) は一般式



で示される化合物を生成させ、Yがアミノ保護基のとき、さらにI aを脱保護反応に付して得られる。

すなわち、化合物 (I) の製造法を次式で示す。

(以下余白)



(式中、L、Q、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、Y<sup>1</sup>、mは前記と同意義を有し、Y<sup>1</sup>は水素、アミノまたは置換基を表わす)。

以下に各工程について説明する。

#### 第1工程

本発明化合物(Ia)は、原料物質(II)にアミン(III)を反応させることによって得られる。本反応は、水、アルコール類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルホルムアミド(DMF)等の溶媒中で実施することができる。反応温度は、15~200℃、好ましくは、80~120℃あるいは溶媒の沸点程度に加熱して、1~数時間反応させるのが好適である。

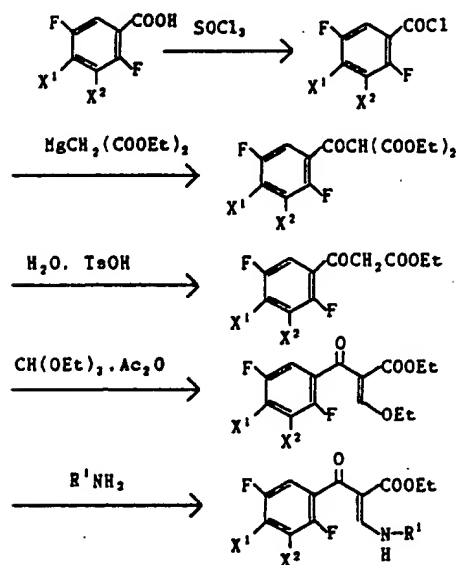
反応を促進するため、常法によって、トリエチルアミン、ピリジン、DBUなどの塩基を添加してもよい。

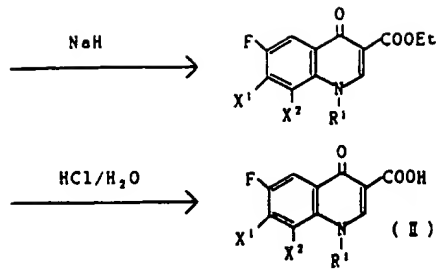
#### 第2工程

式(Ia)で、Y<sup>1</sup>が保護されたアミノである化合物は必要により、脱保護反応に付して、他の目的化合物(Ib)に導くことができる。すなわ

ち脱保護反応は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基や塩酸、酢酸などの酸を用いて、水、水-アルコール類混液、水-酢酸混液などの溶液中で、室温-溶媒の沸点の温度で、常法によって容易に実施することができる。なお、本発明の出発物質である一般式(II)で表わされる化合物は、例えば次のルートにより合成することができる。

(以下余白)





(特開昭81-2252公報参照)

(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ はそれぞれハロゲンを変え、 $R^1$ は前記と同意義を有する。)

次に式(I)で表わされる化合物は、所望ならば、酸付加塩に常法に従って変換することができる。酸としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、メタンスルホン酸、乳酸、醋酸、酢酸等の有機酸との塩が例示される。

また、本発明化合物(I)は経口または非経口

投与によってヒトまたは哺乳類に投与できる。それらは、製剤上の常法により、錠剤、カプセル剤、丸剤、粒剤、注射剤、座剤、シロップ剤に製剤することができる。製剤上許容される担体、希釈剤、賦形剤としては、乳糖、ショ糖、小麦でんぷん、じゃがいもでんぷん、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、メチルセルロース、寒天、水などが例示される。必要に応じて、適宜安定剤、乳化剤、湿潤剤、緩衝剤、その他の製剤助剤を添加してもよい。1日当りの投与量は、経口投与で1-500mg、注射の場合0.1-300mgが適当である。

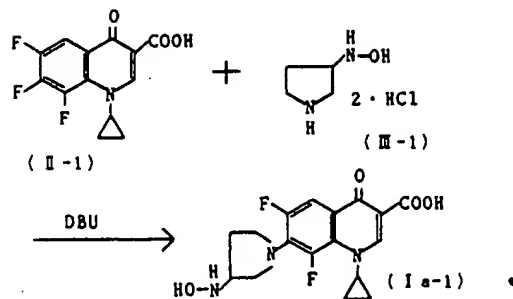
以下に実施例、参考例および製剤例を示して、本態様を明らかにする。

実施例、参考例および表で用いた略字は以下に示す意味を表わす。

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 塩化メチレン、EtOH: エタノール、HBr: 臭化水素、Et: エチル、AcOH: 酢酸、MeO: メトキシ、Is: p-トルエンスルホンニル、Ac: アセチル、Cbz: ベンジルオキシカルボニル

#### 実施例1

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-ヒドロキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-1)



1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-1)401mg、3-ヒドロキシアミノピロリジン・2HCl(III-1)446mg、

アセトニトリル15mlからなる懸濁液に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-1(DBU)778mgを加え、5分間還流、攪拌する。反応液を冷却後、析出した結晶を濾取し、メタノール、クロロホルムで順次洗浄すれば融点225-227℃(分解点)の目的物(Ia-1)122mgを得る。

元素分析値(X): C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>・0.3H<sub>2</sub>O

として

理論値: C, 55.07; H, 4.79; N, 11.33; F, 10.25

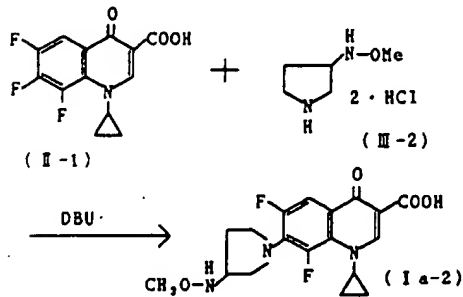
実験値: C, 54.87; H, 4.78; N, 11.70; F, 9.85

IR(Nujol): 1375, 1470, 1610 cm<sup>-1</sup>

(以下余白)

## 実施例 2

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-  
-(3-メトキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-  
-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I a-2)



1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-  
1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリン  
カルボン酸(II-1) 250 mg、3-メトキシアミ  
ノピロリジン・2 HCl(III-2) 380 mgのアセト  
ニトリル 5 ml 溶液に DBU 0.72 ml を加え、1 時

1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-  
1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリン  
カルボン酸(II-1) 1.2 g (4.24 mM) に無水ア  
セトニトリル 30 ml、粗 3-メトキシアミノメチ  
ルピロリジン・2・トリフルオロ酢酸塩 2.28  
g (6.36 mM) 及び DBU 3 ml を、順次加えて、  
30 分間還流する。水冷却下、酢酸 1.28 ml を  
加えて中和後、析出結晶を濾取し、メタノールで  
洗浄して融点 158-160 °C の黄白色の目的物  
(I a-3) 0.68 g を得る。

IR (Nujol) : 1720, 1620  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ) (ppm)

14.7 (bs, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.83, 7.67  
(dd, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ,  $15\text{Hz}$ ), 4.2-3.5 (m, 5H)  
3.55 (s, 3H), 3.02 (d, 2H,  $I=6\text{Hz}$ ), 3.0-  
1.5 (m, 3H), 1.5-1.0 (m, 4H)

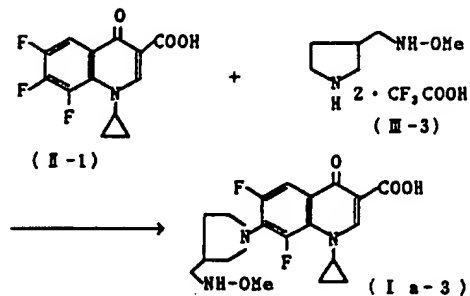
(以下余白)

間還流する。減圧濃縮し、残渣を水に溶かし、酢  
酸にて中和する。次いで、塩化メチレンで抽出  
し、抽出液を水洗、濃縮する。残渣を塩化メチレ  
ン/エタノールより再結晶して、融点 184-1  
87 °C の目的物 (I a-2) 0.131 g を得  
る。

IR (Nujol): 3260, 1732, 1632, 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

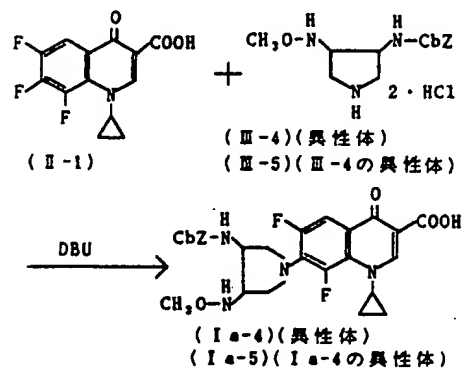
## 実施例 3

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-  
-(3-メトキシアミノメチル-1-ピロリジニ  
ル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I a



## 実施例 4

a) 1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-  
7-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-  
-メトキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-オ  
キソ-3-キノリンカルボン酸(I a-4)



1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-  
1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリン

カルボン酸(Ⅱ-1) 640 mg、3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシアミノピロリジン(Ⅲ-4) 1.09 g、アセトニトリル 20 mlからなる懸濁液に DBU 1.03 gを加え、2時間還流する。反応液よりアセトニトリルを減圧留去し、残渣に水を加えると結晶が析出する。結晶を濾取し、メタノール/塩化メチレンより再結晶すれば融点 177-178 °C の目的物(I a-4) 1.16 gを得る。

元素分析値(%) :  $C_{18}H_{18}N_4O_3F_2$  として

理論値 : C. 59.08; H. 4.96; N. 10.60; F. 7.19

実験値 : C. 58.94; H. 5.02; N. 10.50; F. 7.36

IR (CHCl<sub>3</sub>) 1310, 1440, 1619, 1710 cm<sup>-1</sup>

b) 1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(3-アミノ-4-メトキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I b-1)

物(I b-1) 0.13 gを得る。

元素分析値(%) :  $C_{21}H_{18}N_4O_3F_2 \cdot 1.3H_2O$

として

理論値 : C. 51.74; H. 5.45; N. 13.41; F. 9.10

実験値 : C. 51.65; H. 5.25; N. 13.38; F. 8.94

IR (CHCl<sub>3</sub>) 1460, 1620 cm<sup>-1</sup>

#### 実施例 5

##### a) 化合物(I a-5)

1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ⅱ-1) 0.59 g、化合物(Ⅲ-5) 1.05 g、アセトニトリル 20 ml懸濁液に DBU 0.96 gを加えて、2時間還流する。実施例 4(a)と同じ後処理により融点 157-158 °C の目的物(I a-5) 1.05 gを得る。

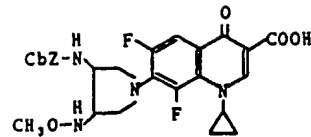
元素分析値(%) :  $C_{18}H_{18}N_4O_3F_3$  として

理論値 : C. 59.08; H. 4.96; N. 10.60; F. 7.19

実験値 : C. 59.23; H. 4.99; N. 10.72; F. 7.29

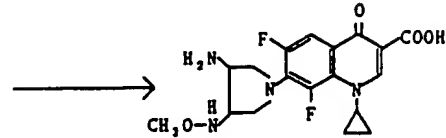
IR (CHCl<sub>3</sub>) 1320, 1450, 1624, 1720 cm<sup>-1</sup>

##### b) 化合物(I b-2)



(I a-4)(異性体)

(I a-5)(I a-4の異性体)



(I b-1)(異性体)

(I b-2)(I b-1の異性体)

実施例 4(a)で得た化合物(I a-4) 500 mgに 19% HBr/CH<sub>3</sub>COOH液 10 mlを加え、室温下 30分間攪拌する。反応液より酢酸を減圧留去し、残渣を水に溶解した後、28%アンモニア水で中和する。析出した結晶を濾取し、クロロホルムより再結晶すれば融点 176-179 °C の目的物

実施例 5(a)で得た化合物(I a-5) 500 mgを使用し、実施例 4(b)と同じ処理をすれば融点 218-220 °C の目的物(I b-2) 0.11 gを得る。

元素分析値(%) :  $C_{18}H_{18}N_4O_3F_3 \cdot 0.25H_2O$

として

理論値 : C. 54.20; H. 5.18; N. 14.05; F. 9.53

実験値 : C. 53.94; H. 5.35; N. 14.35; F. 9.70

IR (Nujol) 1455, 1605 cm<sup>-1</sup>

#### 実施例 6

1-シクロプロピル-8-クロロ-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I a-6)

(以下余白)

特開平1-100165 (7)

ールから再結晶すれば融点190-192℃の目的物(Ia-6)116mgを得る。

IR (Nujol) 1455, 1605  $\text{cm}^{-1}$

元素分析値(X):  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{FCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$

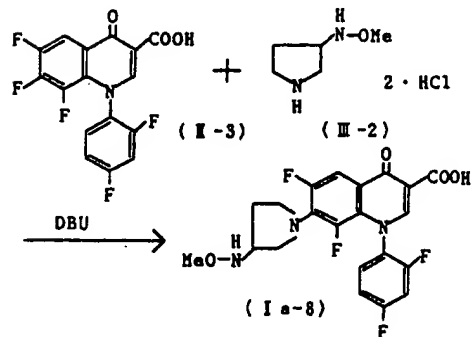
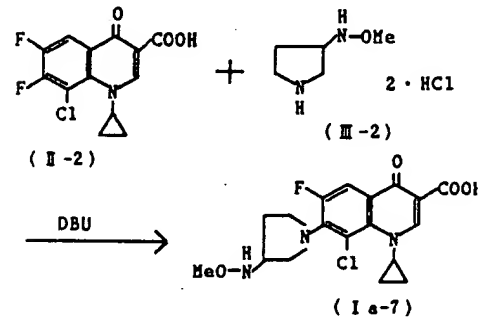
として

理論値: C.52.73; H.4.58; N.10.85; F.4.91

実験値: C.52.63; H.4.50; N.10.65; F.5.09

実施例7

1-シクロプロピル-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-2)490mg、3-ヒドロキシアミノピロリジン・2HCl(III-1)430mg、アセトニトリル20mlからなる懸濁液に、DBU749mgを加え、1時間還流、攪拌する。反応液からアセトニトリルを減圧留去し、残渣に水を加え、ジクロルメタンにて抽出する。ジクロルメタン層は乾燥後、留去し、残渣をメタノ



1-(2,4-ジフルオロフェニル)-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-3)150mg、3-メトキシアミノピロリジン(II-2)400mg、DBU0.70mlの混合物をアセトニトリル中で1時間還流する。減圧濃縮し、残渣を水に

1-シクロプロピル-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-2)490mg、3-ヒドロキシアミノピロリジン・2HCl(III-1)430mg、アセトニトリル20mlからなる懸濁液に、DBU749mgを加え、1時間還流、攪拌する。反応液からアセトニトリルを減圧留去し、残渣に水を加え、ジクロルメタンにて抽出する。ジクロルメタン層は乾燥後、留去し、残渣をメタノ

1-シクロプロピル-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-2)120mg、3-メトキシアミノピロリジン(III-1)400mg、DBU0.60mlの混合物をアセトニトリル7ml中、1時間還流する。減圧濃縮し、残渣を水にとかし、酢酸にて中和し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出する。抽出液を濃縮し残渣を $\text{EtOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ から再結晶し、融点159-161℃の目的物(Ia-7)78mgを得る。

元素分析値(X):  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{FCl}$ として

理論値: C.54.62; H.4.84; N.10.63; F.4.80

実験値: C.54.42; H.4.92; N.10.62; F.5.15

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 3275, 1720, 1618, 1600  $\text{cm}^{-1}$

実施例8

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-6,8-ジフルオロ-7-(3-メトキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-8)



溶かし、酢酸で中和し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出する。抽出液を濃縮し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHから再結晶し、融点204-205℃の目的物(Ia-8)0.127gを得る。

元素分析値(%): C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>2</sub>として

理論値: C.55.88; H.3.80; N.9.31; F.16.84

実験値: C.55.85; H.3.88; N.9.30; F.16.76

IR (CHCl<sub>3</sub>) 3250, 1725, 1620 cm<sup>-1</sup>

(以下余白)

をDMSO 5mlに溶かし、70℃で2時間加熱攪拌する。析出結晶を濾取し、メタノール洗浄により分解点264-266℃の目的物(Ia-9)71mgを得る。また濾液を減圧濃縮し、メタノール洗浄により(Ia-9)103mgを得る。

元素分析値(%): C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>FSとして

理論値: C.56.85; H.4.02; N.10.47; F.4.73

S.7.99

実験値: C.56.85; H.4.07; N.10.42; F.5.11

S.8.05

NMR (CF<sub>3</sub>COOH) (ppm)

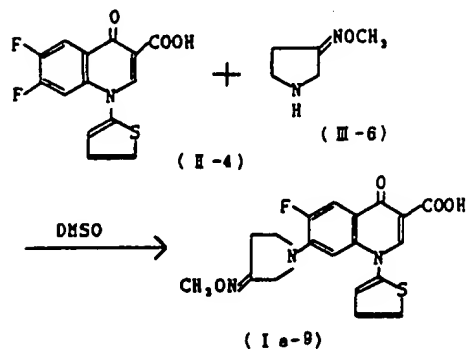
3.13 (2H, m), 3.63-4.05 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.56-4.66 (2H, m), 6.63 (1H, dd), 7.22-7.73 (3H, m), 8.17 (1H, dd), 9.15 (1H, s)

#### 実施例10

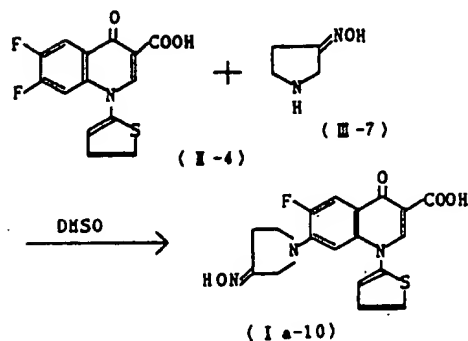
1-チエニル-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシイミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-10)

#### 実施例9

1-チエニル-6-フルオロ-7-(3-メトキシイミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-9)



1-チエニル-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-4)162mg、3-メトキシイミノピロリジン(III-6)80mg



1-チエニル-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-4)14.0mg、3-ヒドロキシイミノピロリジン(III-7)55mgをDMSO 6mlに溶かし、70℃で、2.5時間加熱攪拌する。反応液を減圧濃縮し、メタノール洗浄して目的物(Ia-10)173mgを得た後に、DMFから再結晶して分解点277-28

0℃の目的物(Ia-10)の結晶68mgを得る。

元素分析値(X): C, 55.81; H, 3.64; N, 10.85; F, 4.90

理論値 : C, 55.81; H, 3.64; N, 10.85; F, 4.90

S, 8.28

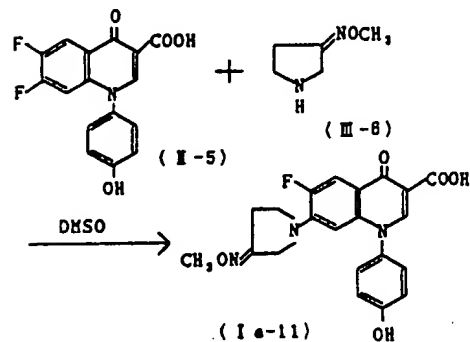
実験値 : C, 55.56; H, 3.84; N, 10.90; F, 5.00

S, 8.30

(以下余白)

#### 実施例11

1-(4-ヒドロキシフェニル)-6-フルオロ-7-(3-メトキシイミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-11)



1-(4-ヒドロキシフェニル)-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-5) 139mg、3-メトキシイミノピロリジン(III-6) 71mgをDMSO 4mlに溶かし、70℃で2時間加熱攪拌を行なう。減圧濃縮した後、メタノールで洗浄し、結晶161mgを得る。これをDMFより再結晶すれば、分解点290℃以上の目的物(Ia-11) 91mgを得る。

II-5) 139mg、3-メトキシイミノピロリジン(III-6) 71mgをDMSO 4mlに溶かし、70℃で2時間加熱攪拌を行なう。減圧濃縮した後、メタノールで洗浄し、結晶161mgを得る。これをDMFより再結晶すれば、分解点290℃以上の目的物(Ia-11) 91mgを得る。

元素分析値(X): C, 55.81; H, 3.64; N, 10.85; F, 4.90

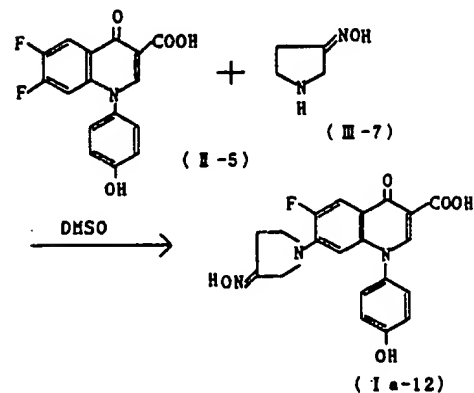
理論値 : C, 60.15; H, 4.54; N, 10.52; F, 4.76

実験値 : C, 60.90; H, 4.52; N, 10.01; F, 4.64

(以下余白)

#### 実施例12

1-(4-ヒドロキシフェニル)-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシイミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-12)



1-(4-ヒドロキシフェニル)-6,7-ジフ

オロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ⅱ-5) 151mg、3-ヒドロキシイミノピロリジン68mgをDMSO 6mlに溶かし、70℃で2時間攪拌を行なう。減圧濃縮した後、メタノールで洗浄し、目的物(Ⅰa-12) 189mgを得た後に、DMFから再結晶を行ない、分解点290℃以上の(Ⅰa-12) 39mgを得る。

元素分析値(X):

$C_{21}H_{11}N_2O_4F_3 \cdot 1H_2O$  として

理論値: C. 57.83; H. 4.37; N. 10.12; F. 4.57

実験値: C. 58.27; H. 4.47; N. 10.68; F. 4.64

NMR (CF<sub>3</sub>COOH) ppm

3.31 (2H, m), 3.90 (2H, m), 4.91 (2H, m)

6.53 (1H, d), 7.28 (2H, d), 7.42 (2H, d)

8.33 (1H, d), 9.10 (1H, s)

(以下余白)

フルオロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ⅱ-6) 134mg、3-メトキシイミノピロリジン84mgをDMSO 2mlに溶かし、70℃で2.5時間加熱攪拌を行なう。析出結晶を濾取し、メタノールで洗浄し、目的物(Ⅰa-13) 112mgを得た後に、DMFから再結晶を行ない、分解点259-261℃の目的物(Ⅰa-13) 79mgを得る。

元素分析値(X):  $C_{21}H_{11}N_2O_4F_3$  として

理論値: C. 58.47; H. 3.74; N. 9.74; F. 13.21

実験値: C. 58.54; H. 3.71; N. 9.72; F. 13.23

NMR (d-DMSO) ppm

3.08 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.13 (3H, s)

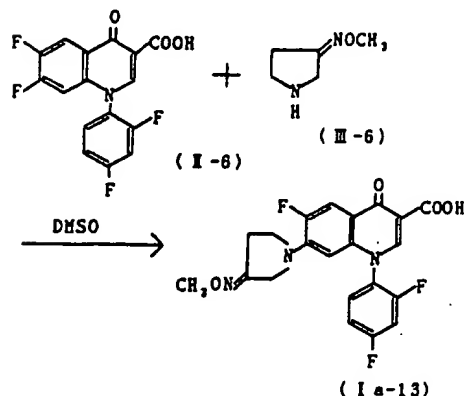
4.53 (2H, m), 6.33 (1H, d), 7.70-8.40 (

4H, m), 9.11 (1H, s)

(以下余白)

### 実施例 13

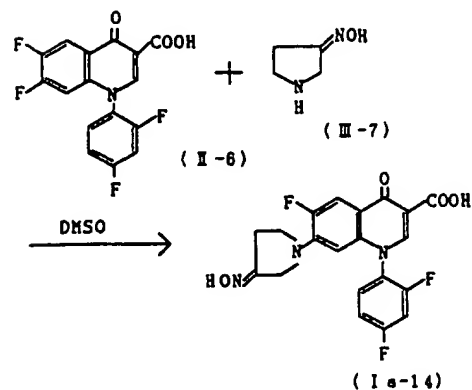
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-(3-メトキシイミノ-1-ピロリジン)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ⅰa-13)



1-(2,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジ

### 実施例 14

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシイミノ-1-ピロリジン)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ⅰa-14)



1-(2,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジ

フルオロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸  
(II-6) 116mg、3-ヒドロキシミノピロリジン(III-7) 41mgをDMSO 4mlに溶かし、2時間15分加熱攪拌する。減圧濃縮した後、残渣をアセトンで洗浄して目的物(Ia-14) 99mgを得る。これをメタノールから再結晶して分解点260-262°Cの目的物(Ia-14) 78mgを得る。

元素分析値(%) : C, 57.56; H, 3.38; N, 10.07; F, 13.66

理論値 : C, 57.56; H, 3.38; N, 10.07; F, 13.66

実験値 : C, 57.33; H, 3.46; N, 9.89; F, 13.82

NMR (d-DMSO) ppm

3.05 (2H, m), 3.85 (2H, m), 4.47 (2H, m)

6.33 (1H, d), 7.20-8.42 (4H, m), 9.11 (

1H, s)

(以下余白)

ール洗浄により目的物(Ia-15) 93mgを得る。DMFから再結晶を行ない、分解点278-280°Cの目的物(Ia-15) 62mgを得る。

元素分析値(%) : C, 57.56; H, 3.38; N, 10.07; F, 13.66

理論値 : C, 57.56; H, 3.38; N, 10.07; F, 13.66

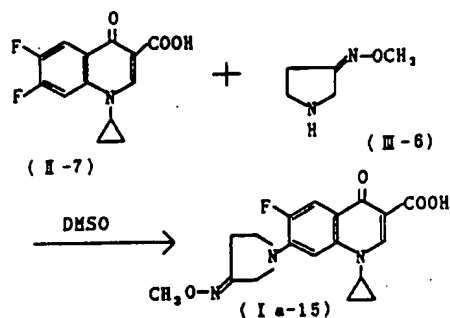
実験値 : C, 57.33; H, 3.46; N, 9.89; F, 13.82

IR (Nujol) 1720, 1618 (C=O) cm<sup>-1</sup>

(以下余白)

#### 実施例 15

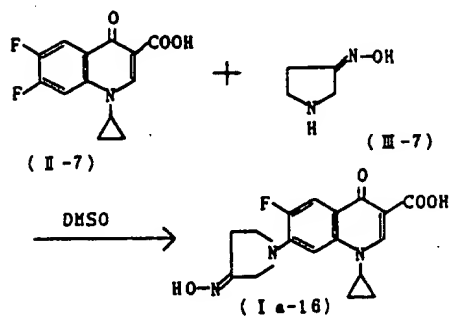
1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-メトキシイミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-15)



1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-3-キノロンカルボン酸(II-7) 107mg、3-メトキシイミノピロリジン(III-6) 80mgをDMSO 3mlに溶かし、70°Cで2時間加熱、攪拌する。析出結晶を濾取し、メタノール洗浄により目的物(Ia-15) 93mgを得る。DMFから再結晶を行ない、分解点278-280°Cの目的物(Ia-15) 62mgを得る。

#### 実施例 16

1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシイミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-16)



1-シクロプロピル-6,7-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-7) 48mg、3-ヒドロキシイミノピロリジン(III-7) 24mgをDMSO 2mlと共に70°Cで2時間加熱攪拌する。減圧濃縮した後、残渣をメタノール洗

浄により目的物(I a-16) 54 mgを得る。

DMFから再結晶を行ない、分解点290℃以上の目的物(I a-16) 18 mgを得る。

元素分析値(%) : C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Fとして

理論値 : C.59.12; H.4.67; N.12.17; F.5.50

実験値 : C.58.75; H.4.81; N.12.09; F.5.48

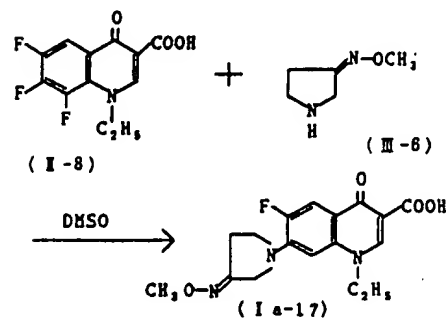
NMR (NaOD) ppm

1.36-1.76 (4H, m), 3.23 (2H, m), 3.70 (1H, m), 3.96 (2H, m), 4.60 (2H, m), 7.16 (1H, t), 7.95 (1H, dd), 8.81 (1H, s)

(以下余白)

#### 実施例17

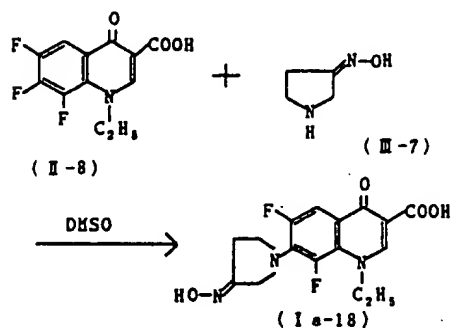
1-エチル-6,8-ジフルオロ-7-(3-メトキシイミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I a-17)



1-エチル-6,7,8-トリフルオロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-8) 138 mg、3-メトキシイミノピロリジン70 mgをDMSO 2 mlと共に、100℃で2時間加熱攪拌する。減圧濃縮した後、残渣をアセトンで洗浄し、

#### 実施例18

1-エチル-8,8-ジフルオロ-7-(3-ヒドロキシイミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I a-18)



1-エチル-6,7,8-トリフルオロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-8) 143 mg、3-ヒドロキシイミノピロリジン69 mgを、DMSO 4 mlに溶かし、70℃で4時間加熱攪拌する。減圧濃縮して、目的物(I a-18) 13

目的物(I a-17) 155 mgを得る。酢酸から再結晶を行ない分解点250-252℃の目的物(I a-17) 90 mgを得る。

元素分析値(%) : C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>として

理論値 : C.55.89; H.4.69; N.11.50; F.10.40

実験値 : C.56.05; H.4.67; N.11.44; F.10.47

IR (Nujol) 1718, 1622 (C=O) cm<sup>-1</sup>

(以下余白)

7 mgを得る。DMSO/メタノールから再結晶して分解点 248-251°Cの目的物(Ia-18) 91 mgを得る。

元素分析値(%) :  $C_{18}H_{14}N_2O_4F_2$ として

理論値 : C, 54.70; H, 4.30; N, 10.63; F, 10.82

実験値 : C, 54.60; H, 4.36; N, 11.72; F, 10.76

IR (Nujol) 1720, 1630 (C=O)  $cm^{-1}$

NMR (NaOD) ppm

1.85 (3H, t), 3.15 (2H, m), 4.19 (2H, m)

4.69 (2H, q), 4.78 (2H, m), 8.09 (1H, d)

8.74 (1H, s)

(以下余白)

-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-1) 0.677 g、3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシアミノピロリジン(III-7) 1.141 g、DMF 25 mlからなる溶液にDBU 1.036 gを加えて、100°Cで1時間攪拌する。反応液より溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えると結晶が析出する。結晶を濾取してメタノールより再結晶すれば、融点180-182°Cの目的物(Ia-19) 1.096 gを得る。

元素分析値(%) :  $C_{24}H_{22}N_4O_4F_2$ として

理論値 : C, 58.36; H, 4.70; N, 10.89; F, 7.39

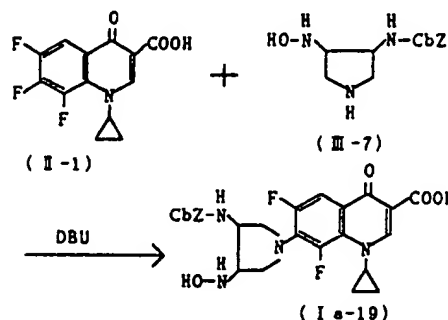
実験値 : C, 58.31; H, 4.78; N, 10.75; F, 7.20

IR (Nujol) 1630, 1705, 1720  $cm^{-1}$

(以下余白)

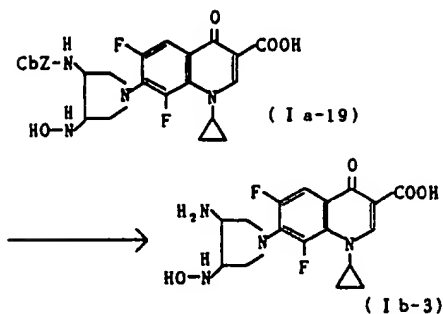
#### 実施例 19

a) 1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-19)



1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ

b) 1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(3-アミノ-4-ヒドロキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ib-3)



実施例 19(a)で得られた化合物(Ia-19)

548 mgに19% HBr/AcOH液 5 mlを加えて、室

温にて30分間攪拌する。反応液より酢酸を減圧留去し、残渣を水に溶解した後に28%アンモニア水で中和する。析出した結晶を濾取して、DM SO-メタノールより再結晶すれば分解点218-220°Cの目的物(Ib-3)175mgを得る。

元素分析値(X):

$C_{11}H_{11}N_2O_4F_2 \cdot 0.9H_2O$  として

理論値: C.52.93; H.4.86; N.14.52; F.9.85

実験値: C.52.94; H.4.89; N.14.38; F.9.67

IR (Nujol) 1465, 1820  $cm^{-1}$

(以下余白)

#### 発明の効果

##### 試験例 (抗菌スペクトル)

抗菌力は日本化学療法学会指定の方法に準じて最小発育阻止濃度を測定した。その結果を表1に示す。

表中、A、B、C、Dは以下に示す意味を表わす。

A: 黄色ブドウ球菌

(*Staphylococcus aureus* SMITH)

B: 黄色ブドウ球菌

(*Staphylococcus aureus* SR77)

C: 大腸菌

(*Escherichia coli* EC-14)

D: 大腸菌

(*Escherichia coli* SR377 (R))

被験微生物の使用濃度は、 $10^8$ 菌数/mlとした。

表1

化合物 番号	最小発育阻止濃度 ( $\mu g/ml$ )			
	A	B	C	D
Ia-2	0.05	0.05	0.2	0.39
Ia-3	0.05	0.1	0.39	0.78
Ia-7	0.0125	0.025	0.2	0.39
Ia-13	0.025	0.05	0.39	0.78
Ia-15	0.025	0.05	0.2	0.39
Ia-16	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0.1	0.2

以上により、本発明化合物は、特に強い抗グラム陽性菌活性を示すことが明らかになった。

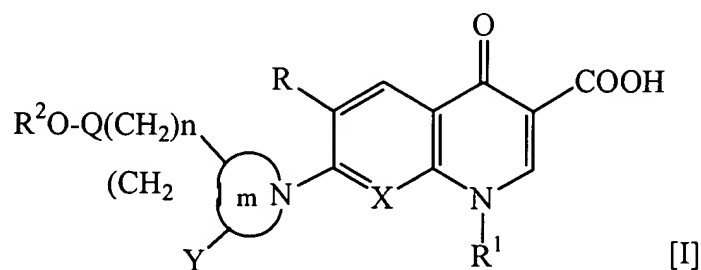
特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 潮田雄一

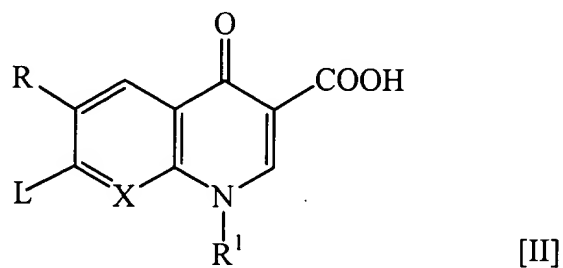


**An Abstract of Japanese Patent Application Number 1-100165**

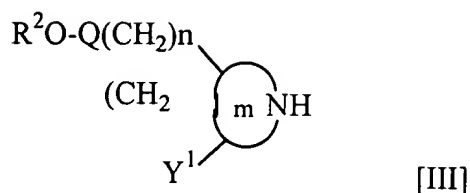
A compound expressed by formula [I] is disclosed, wherein R is halogen; R<sup>1</sup> is alkyl, cycloalkyl, phenyl, or thienyl; R<sup>2</sup> is H or alkyl; Q is N or NH; X is CH, N, CF, or CCl; Y is H, amino, etc.; m is 3-7; and n is 0, 1 or 2, provided that n is 0 when Q is N.



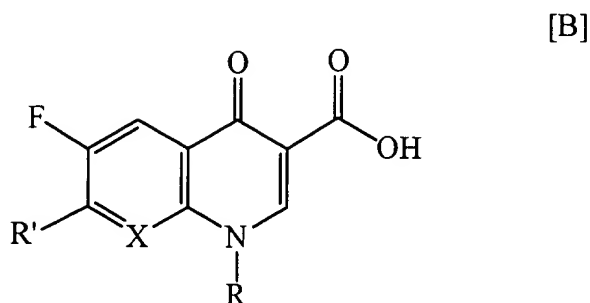
As an example, 1-Cyclopropyl-6, 8-difluoro-1, 4-dihydro-7-(3-hydroxyamino-1-pyrrolidinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid is disclosed. This compound is used for an antimicrobial agent. The compound [I] is prepared by reacting a compound expressed by formula [II] (L is leaving group) with a compound expressed by formula [III] (Y<sup>1</sup> is H, protected amino, or substituent group).







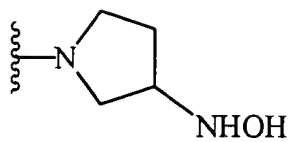
Specifically, a compound having the following general formula [B] is disclosed:



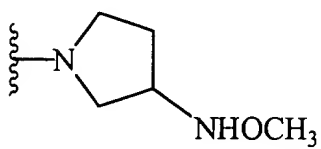
in which R represents cyclopropyl, 2,4-difluorophenyl, or 4-hydroxyphenyl; X represents C-H, C-F, or C-Cl; and R' represents oxime or hydroxyaminopyrrolidine-derived substituent.

In particular, this JP 1-100165 discloses the oxime or hydroxyaminopyrrolidine-derived groups as R' substituent very broadly. However, only the 3-hydroxyaminopyrrolidine (the following formula [a]), 3-methoxyaminopyrrolidine (the following formula [b]), 3-amino-4-methoxyaminopyrrolidine (the following formula [c]), 3-oximepyrrolidine (the following formula [d]), and 3-methyloximepyrrolidine (the following formula [e]) groups are specifically exemplified. But, the pyrrolidine substituent having both 3-oxime and 4-aminomethyl groups has never been specifically mentioned.

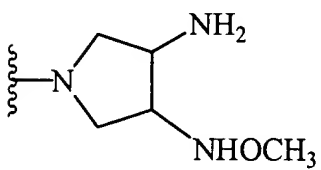
[a]



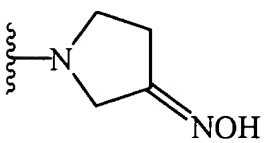
[b]



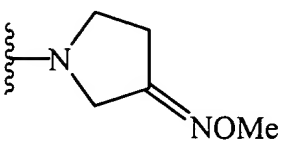
[c]



[d]



[e]



20221106499-122703